



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen inscription : BICAFRES 1000 mg (acidose métabolique chez les adultes et les adolescents) (sodium (bicarbonate de)) (CT-20064) THERADIAL

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à BICAFRES. Patrick Niaudet est rapporteur.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez la demande d'inscription de la spécialité BICAFRES, bicarbonate de sodium dosé à 1000 mg en comprimés gastrorésistant. BICAFRES est indiquée dans le traitement de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique. Ce médicament a obtenu son AMM le 11 juillet 2018 via une procédure décentralisée. Le laboratoire sollicite une inscription en ville et à l'hôpital. Pour ce dossier, il revendique un SMR important, une ASMR V par rapport à la présentation sous forme de gélules non gastrorésistantes et un ISP.

Concernant les données disponibles, la demande d'inscription de BICAFRES repose sur une analyse bibliographique. Une seule étude clinique a été réalisée avec la spécialité BICAFRES, une étude non comparative sur six patients allemands avec une durée de suivi courte. Le bicarbonate de sodium au dosage de 1 gr est actuellement disponible uniquement sous forme de préparation magistrale en gélules non gastrorésistantes.

Je laisse la parole au Docteur Niaudet pour présenter son rapport.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le D^r NIAUDET.- L'acidose rénale chronique est la cause d'une acidose métabolique en raison d'une baisse de l'ammoniogenèse rénale, une diminution de l'absorption du bicarbonate au niveau du tube proximal et la génération du bicarbonate dans le tube distal. Il en résulte un bilan positif des ions H⁺, des protons. Lorsque le pouvoir tampon de l'os et des muscles sous forme de phosphates acides est dépassé, le taux de bicarbonate plasmatique va chuter à des taux ≤ 22 mmol/l.

Cette acidose plasmatique a des conséquences cliniques, en particulier une déminéralisation osseuse avec une hypercalciurie, une fonte musculaire. L'acidose augmente également le risque cardiovasculaire et la progression de l'insuffisance rénale. Cette acidose plasmatique, on l'évalue chez environ à 15 % des patients atteints de maladies rénales chroniques. Sa prévalence augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale entre les stades 3 et 5 d'insuffisance rénale.

Le traitement de l'acidose plasmatique de l'insuffisance chronique repose sur l'administration de bicarbonate de sodium. Actuellement, seule est disponible une préparation magistrale qui constitue le seul comparateur cliniquement pertinent médicamenteux. On peut également lutter contre cette acidose avec de l'eau bicarbonatée type eau de Vichy ou certains régimes pauvres en protéines animales et riches en légumes et fruits qui peuvent également corriger l'acidose. Cependant, ces régimes riches en légumes et en fruits exposent au risque d'hyperkaliémie. Le besoin médical est partiellement couvert par la préparation magistrale de bicarbonate de sodium.

Le point critique des données. La demande repose uniquement sur un dossier bibliographique. Le seul essai qui a été effectué est une étude allemande qui incluait des patients dialysés. Le dossier bibliographique justifie parfaitement l'utilisation de bicarbonate de sodium au cours de l'insuffisance rénale chronique. À titre d'exemple, un essai randomisé en ouvert a été réalisé chez 740 patients ayant une insuffisance rénale de stade 3 à 5, traités soit par bicarbonate de sodium ou ce qu'on appelle *standard care* avec un suivi de 36 mois. On observe, avec le bicarbonate de sodium, une correction de

l'acidose, une incidence d'un doublement de la créatinine plasmatique plus faible, 6,6 % versus 17 %, de même que l'insuffisance rénale terminale, 6,9 % versus 12,3 %, et la mortalité 3,1 % versus 6,8 %. En 2019, une revue systématique et une méta-analyse comportant 14 essais cliniques avec 1 394 participants confirment que le traitement alcalinisant s'accompagne d'un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale et un risque réduit de progression vers le stade terminal.

En ce qui concerne la tolérance, les données issues du plan de gestion de risques indiquent alcalose, hypokaliémie, hypernatrémie, hypocalcémie et lithiase rénale. Je me pose des questions sur la réalité de l'hypernatrémie parce qu'il faudrait des doses de bicarbonate de sodium considérables avec pratiquement une oligurie ou une anurie. La réalité de la lithiase rénale, je n'ai jamais vu dans la littérature de lithiase rénale conséquence d'un traitement par bicarbonate de sodium. Par contre, il existe un risque théorique en cas de pH alcalin de calcification vasculaire dans la mesure qu'il peut y avoir une précipitation de phosphate de calcium.

Je suis particulièrement surpris par le fait qu'il n'est pas fait mention de la possibilité de rétention hydrosodée fréquente chez les patients insuffisants rénaux chroniques, qui expose à un risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance cardiaque. Cela pose question que dans le plan de gestion des risques, il ne soit pas fait notion de ce risque-là.

L'apport thérapeutique du médicament, c'est la correction de l'acidose plasmatique qui a un impact positif sur la morbi-mortalité de ces patients, comme l'ont montré un certain nombre d'études. La disponibilité de BICAFRES aura un impact positif en facilitant l'accès au médicament et en réduisant la charge de travail pour les préparations magistrales. Il n'est pas anticipé d'impact sur la qualité de vie. La population cible est estimée à environ 84 000 patients. La proposition que je peux faire, c'est un SMR important et une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis à 300 % de ton avis sur les conclusions, notamment les problèmes de tolérance qui ont été mentionnées et non mentionnées. Je partage tout à fait. Par contre, au niveau du comparateur cliniquement pertinent, je me suis demandé a posteriori, je ne sais pas si la chef de projet l'avait regardé, il y a un vieux médicament qui s'appelle ALCAPHOR dans la même indication. Il n'y a pas de bicarbonate de sodium dedans. C'est un alcalinisant à base de citrate et d'autres produits. Je me demande s'il ne faudrait pas le mentionner.

M. le D^r NIAUDET.- C'est du citrate de sodium.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais plus si c'est sodium. Honnêtement, je ne sais plus.

M. le D^r NIAUDET.- Il faudra regarder.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je n'avais pas regardé pour le dossier.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne l'ai jamais vu utilisé. Je sais qu'il existe. J'ai vérifié sur la base thérapeutique, les indications sont les mêmes.

Une chef de projet, pour la HAS.- On pourrait éventuellement le rajouter comme comparateur. Je ne pense pas que cela change énormément l'évaluation de ce dossier. Il n'y a pas de souci.

M. le D^r NIAUDET.- Citrate disodique, Citrate dipotassique et Trométamol citrate.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas vraiment indiqué.

M. le D^r NIAUDET.- Si on donne en plus du potassium, cela va être difficile.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si tu regardes bien, ils mettent : « *Ce médicament est indiqué dans la prévention de l'acidose dans les maladies rénales de l'adulte ou de l'enfant, même au cours d'insuffisances rénales sévères* ». Je suis complètement de ton avis. Cela ne va pas changer la phase du monde pour ce dossier.

M^{me} le D^r TREGOURES.- Par contre, ALCAPHOR n'est pas remboursé.

M. le D^r TRINH-DUC.- Pierre, je me pose une question. J'ai compris que l'intérêt du médicament est de ralentir l'évolution terminale de l'insuffisance rénale.

M. le D^r NIAUDET.- Pas uniquement.

M. le D^r TRINH-DUC.- Oui, pas uniquement. Ma question, c'était : Est-ce qu'il y a sa place pour ce médicament chez les patients dialysés ?

M. le D^r NIAUDET.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, absolument.

M. le D^r TRINH-DUC.- Parce que la dialyse ne corrige pas l'acidose.

M. le P^r COCHAT, Président.- Les besoins sont moins importants chez un dialysé, mais le dialysé est corrigé sur le plan acidobasique juste après sa séance de dialyse, mais après, l'acidose réapparaît.

M. le D^r NIAUDET.- Chez les patients dialysés, cela dépendra beaucoup de la surcharge hydrosodée potentielle. Il faut être très prudent dans ces prescriptions chez les patients en dialyse, en fonction de la pression artérielle, de la diurèse résiduelle, l'état cardiaque.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, je propose que l'on passe au vote sur la base des propositions faites par Patrick, un SMR important et une ASMR V.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est dans l'avis qu'on pourra insister sur les effets secondaires non mentionnés.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'il faut qu'on le mette dans l'avis.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, on pourra le mettre au niveau de la tolérance ou de la discussion.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si des gens de l'ANSM sont là, il faudrait peut-être qu'ils en prennent note. Sur le plan pratique, je suis totalement d'accord. Ceux qui sont mentionnés en gros ne sont pas pertinents. Et inversement, ceux qui ne le sont pas, le sont.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Excusez-moi, mais l'ASMR, c'est dans la stratégie thérapeutique ou c'est versus la préparation magistrale ?

M. le D^r NIAUDET.- Versus la préparation magistrale.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Alors c'est une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela pourrait être une ASMR IV, ne serait-ce que parce que la taille des gélules et des comprimés est un élément supplémentaire important au niveau des patients.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Nous n'avons pas de comparaison directe ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas de comparaison directe.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On peut le mettre dans la stratégie.

M. le P^r COCHAT, Président.- À mon avis, il est logique, vu les données, de mettre une ASMR V dans la strate. C'est dommage de ne pas valoriser les aspects que je viens de citer. On pourrait le faire à travers une ISP. Pour autant, même s'il y a une demande d'ISP, on ne peut pas l'accorder parce qu'il n'y a pas vraiment de modification. On peut souligner dans le texte que la présentation est intéressante.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, à l'unanimité contre l'ISP, un SMR important et une ASMR V.

M^{me} KELLEY.- On vous propose d'adopter cet avis sur table.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, sans problème.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire